

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> : <b>B01J 13/04</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 94/21371</b> (43) Date de publication internationale: 29 septembre 1994 (29.09.94)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00281</p> <p>(22) Date de dépôt international: 15 mars 1994 (15.03.94)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 93/03316 23 mars 1993 (23.03.93) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORA-TOIRE L. LAFON [FR/FR]; 19, avenue du Professeur-Cadiot, F-94701 Maisons-Alfort Cédex (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): NGUYEN, Thanh-Tam [FR/FR]; 27, avenue Alsace-Lorraine, F-94450 Limeil-Brevannes (FR). JACQUOT-LEYDER, Joëlle [FR/FR]; 7, rue du Cap, F-94000 Créteil (FR).</p> <p>(74) Mandataire: CLISCI, Serge; S.A. Fedit-Loriot et Autres, Conseils en Propriété Industrielle, 38, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>
<p>(54) Title: EXTRUSION AND FREEZE-DRYING METHOD FOR PREPARING PARTICLES CONTAINING AN ACTIVE INGREDIENT</p> <p>(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE PARTICULES RENFERMANT UN INGREDIENT ACTIF PAR EXTRUSION ET LYOPHILISATION</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A method for preparing particles each of which consists of a carrier forming a matrix, and at least one active ingredient uniformly distributed throughout said matrix. The method comprises extrusion and freeze-drying steps, wherein 1) (a) at least one active ingredient, (b) a physiologically acceptable hydrophilic carrier, and (c) water are uniformly mixed to give a pasty mixture with a viscosity at room temperature (15-20 °C) of under 1 Pa.s; 2) the resulting uniform mixture is extruded and the extrudate is broken up into moist particles; 3) the resulting particles are frozen as they fall under their own weight into an inert gas stream at a below-zero temperature; and 4) said particles are freeze-dried.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne un procédé pour la préparation de particules comprenant chacune un excipient formant une matrice et au moins un ingrédient actif régulièrement réparti dans la masse de ladite matrice, ledit procédé, qui comprend les opérations d'extrusion puis de lyophilisation, étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant dans: 1) la préparation d'un mélange homogène à partir (a) d'au moins un ingrédient actif, (b) d'un excipient hydrophile physiologiquement acceptable, et (c) d'eau, de façon à obtenir un mélange pâteux ayant une viscosité, mesurée à la température ambiante (15-20 °C), inférieure à 1 Pa.s; 2) l'extrusion du mélange homogène, ainsi obtenu, et la découpe de l'extrudat pour obtenir des corpuscules humides; 3) la congélation desdits corpuscules, ainsi obtenus pendant qu'ils tombent par gravité dans un courant gazeux inerte ayant une température inférieure à 0 °C; et 4) la cryodessiccation desdits corpuscules.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

**Codés utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.**

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Biélorus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

**PROCEDE DE PREPARATION DE PARTICULES RENFERMANT  
UN INGREDIENT ACTIF PAR EXTRUSION ET LYOPHILISATION**

5 La présente invention a trait à un nouveau procédé de préparation de particules isolées, qui renferment chacune au moins un ingrédient actif utile en thérapeutique, cosmétique, diététique ou alimentation, par extrusion puis lyophilisation.

10 Elle concerne également en tant que produits industriels nouveaux lesdites particules constituées par une association intime d'un excipient physiologiquement acceptable et d'au moins un ingrédient actif et obtenues selon ledit procédé par extrusion puis lyophilisation.

15 Ces particules, qui sont dénommées ci-après "microparticules" et qui ont une dimension maximale comprise entre 0,05 mm et 5 mm, sont obtenues sensiblement sous la forme de bâtonnets ou, mieux, sous la forme de sphères (également dénommées "microsphères", "perles", "billes" ou "microbilles").

**ART ANTERIEUR**

20 On sait que l'on a déjà obtenu pour usage thérapeutique ou alimentaire des microparticules par (i) extrusion, à une température en général supérieure ou égale à 45°C, d'un mélange intime d'un ingrédient actif et d'un excipient physiologiquement acceptable fusible, à travers une tête d'extrusion comportant une ou plusieurs filières, (ii) découpe, au niveau de chaque filière, de l'extrudat résultant notamment au moyen d'une lame ou au moyen de vibrations périodiques, et (iii) séchage des particules résultantes, tombant en général par gravité, au moyen d'un gaz inerte ascendant (i.e. circulant à contre-courant du trajet des  
25 particules). Voir à cet effet la demande de brevet européen publiée EP-A-0204596 qui décrit l'obtention de bâtonnets cylindriques (cf. colonne 4 lignes 52-57), d'une part, et la demande de brevet européen publiée EPA-0 438 359 et la demande de brevet allemande publiée DE-B-2 725 924 ("Auslegeschrift") qui décrivent l'obtention de microparticules sphériques par extrusion sous vibrations (notamment  
30 d'une fréquence de 200-400 Hz ou de 1800-2500 Hz selon DE-B 2 725 924), d'autre part. D'autres modalités de la technique d'extrusion figurent dans le brevet américain délivré US-A-2 918 411 et la demande de brevet européen publiée EP-A-0 465 338.

35 Selon l'art antérieur précité, l'excipient comprend ou est essentiellement constitué par un matériau lipidique, de préférence non hydrosoluble, qui est fusible

et qui va intervenir en tant que solvant de l'ingrédient actif. Ce matériau lipidique est requis pour obtenir des microparticules de forme régulière notamment des microbilles, qui n'adhèrent ni ne s'agglomèrent entre elles au cours de la solidification. Selon ledit art antérieur, on chauffe ledit matériau lipidique pour le  
5 fondre, introduit dans la masse fondue résultante l'ingrédient actif et, le cas échéant, les autres composants de l'excipient physiologiquement acceptable pour former un mélange ayant une viscosité suffisante [inférieure à 60 cP (i.e. 0,06 Pa.s) et de préférence comprise entre 10 et 20 cP (i.e. 0,01 et 0,02 Pa.s) ; selon les indications fournies dans DE-B-2 725 924 colonne 3, lignes 52-57] à la  
10 température de la tête d'extrusion; et, procède à la découpe de l'extrudat (à la sortie de la tête d'extrusion) au moyen d'une lame ou couteau (obtention de bâtonnets) ou de vibrations périodiques (obtention de microsphères) pour former des gouttelettes que l'on solidifie, en général, au moyen d'un contre-courant de gaz inerte tandis qu'elles tombent par gravité.

15 En particulier, EP-A-0 438 359 rappelle (voir page 2, lignes 25-29) que l'utilisation d'un contre-courant ou jet gazeux très froid ( $-10^{\circ}\text{C}$  à  $-20^{\circ}\text{C}$ ) sur le courant de microparticules présente l'inconvénient d'augmenter la viscosité du produit que l'on veut solidifier et par suite de ralentir la cristallisation de l'ingrédient actif. Aussi, EP-A-0 438 359 préconise la mise en oeuvre d'un  
20 refroidissement qui n'est pas aussi intense (voir page 2 lignes 30-31) et l'utilisation d'un lit fluidisé au niveau du réceptacle des microparticules pour maintenir en fluidisation les microsphères non encore entièrement solidifiées.

Il convient également de remarquer que US-A-2 918 411 prévoit la solidification à la température ambiante de la masse fondue (ce brevet utilise  
25 l'expression "congealed mass" colonne 2, ligne 28 où "congealed" a le sens de "solidifié" ainsi que cela ressort des modalités opératoires données à l'exemple 1 ; voir à cet effet, colonne 3, lignes 67-68, où figure l'expression : "the congealed mass is cooled to room temperature").

L'utilisation d'une masse pâteuse contenant de l'eau va manifestement à  
30 l'encontre de l'enseignement de l'art antérieur relatif à la technique d'extrusion et illustré par les documents DE-B-2 725 924, US-A-2 918 411, EP-A-0 438 359, EP-A-0 465 338 et EP-A-0 204 596 précités.

On sait que la lyophilisation est un cas particulier de la cryodessiccation, lorsque le solvant d'un matériau que l'on veut éliminer est l'eau. La lyophilisation  
35 comprend une phase dite de congélation puis une phase dite de sublimation au

cours de laquelle l'eau que l'on veut éliminer est chassée par réchauffement sous pression réduite. La technique de lyophilisation est bien connue et peut être notamment illustrée par les brevets EP-B-0 159 237, US-A-4 178 695, US-A-4 490 407 et US-A-4 883 507.

5 Les brevets US-A-4 490 407 et US-A-4 883 507 décrivent en particulier l'obtention de microparticules, enrobées et sphériques, ayant un diamètre compris dans l'intervalle de 10-120  $\mu\text{m}$  (selon US-A-4 490 407) ou de préférence inférieur à 1  $\mu\text{m}$  (selon US-A-4 883 507), par nébulisation, séchage au moyen d'un courant gazeux puis (a) lyophilisation dans des alvéoles d'une composition aqueuse  
10 contenant lesdites microparticules enrobées (voir US-A-4 490 407 colonne 3, lignes 1-3 et colonne 4, lignes 32-33) ou (b) recueil sur un filtre constitué d'une masse poreuse aux gaz et obtenue par congélation, broyage, sublimation du solvant et compression (voir US-A-4 883 507 de la colonne 10 ligne 30 à la colonne 11 ligne 26).

15 On sait par ailleurs que la lyophilisation présente un certain nombre d'avantages. Elle permet de conserver les caractéristiques initiales des ingrédients actifs ou celles qui ont été élaborées au cours de leur fabrication, d'une part, et de protéger les ingrédients actifs des altérations dues à la chaleur et à l'eau (en évitant notamment les réactions d'hydrolyse et d'oxydation), d'autre part.

20 Elle améliore lors du stockage la stabilité des ingrédients actifs, en particulier à deux niveaux :

- la stabilité chimique qui évite l'altération des molécules présentes sous forme de fines particules actives, et
- la stabilité physique qui évite la dénaturation des caractéristiques de la forme obtenue, ladite dénaturation entraînant un ralentissement de la libération de l'ingrédient actif et une modification des propriétés organoleptiques (telles que la consistance et le goût), un tel inconvénient constituant une gêne en ce qui concerne l'observance (i.e. le suivi et le respect de la posologie prescrite) et  
25 par suite l'efficacité de l'ingrédient actif.

30 La lyophilisation permet aussi d'éviter les transformations physiques des produits secs après le départ du solvant (ici l'eau), telles que les recristallisations et polymorphismes comme cela est souvent le cas dans une évaporation liquide/vapeur par la chaleur, d'une part, et d'obtenir à partir de substances à dissolution lente, des préparations plus facilement solubles dans l'eau, d'autre

part. Ainsi lors de la phase de sublimation, qui intervient dans la lyophilisation pour éliminer l'eau, les molécules dissoutes ne s'agglomèrent pas pour former des cristaux, comme cela est le cas lors de l'évaporation, et le produit sec obtenu reste en théorie aussi divisé qu'il l'était dans la solution initiale.

5 La lyophilisation permet en outre l'association de substances incompatibles sur le plan physico-chimique en solution. De ce point de vue, elle permet le remplacement de compositions effervescentes, notamment les comprimés effervescents, par des lyophilisats.

10 Enfin, la lyophilisation contribue au traitement de surface des particules pour augmenter leur caractère hydrophile. Ainsi, les lyophilisats oraux à base d'ingrédients actifs, normalement insolubles ou peu solubles dans l'eau, donnent dans l'eau une suspension dans laquelle ils se retrouvent dans l'état conférés initialement à la suite de traitement tels que micronisation, dispersion, traitements de surface, etc. De plus, la structure poreuse des lyophilisats empêche  
15 l'agglomération des particules lors d'une dispersion desdits lyophilisats dans l'eau : l'intégrité de la granulométrie de départ est respectée et les phénomènes électrostatiques particulièrement gênants sont éliminés.

#### **BUT DE L'INVENTION**

20 Il existe un besoin d'améliorer la biodisponibilité des ingrédients actifs, qui sont conditionnés sous une forme géométrique régulière du type matrice d'excipient physiologiquement acceptable renfermant dans sa masse lesdits ingrédients actifs et qui est obtenue par extrusion.

Il existe également un besoin de fournir des particules matricielles du type précité qui présentent les avantages des lyophilisats.

25 Ainsi suivant l'invention, on se propose de fournir une nouvelle solution technique mettant en oeuvre une extrusion et une lyophilisation, pour satisfaire les besoins précités et obtenir des particules de forme géométrique régulière présentant les avantages conférés par la lyophilisation. Cette nouvelle solution technique, qui comprend l'extrusion d'un mélange pâteux contenant de l'eau, va à l'encontre de  
30 l'enseignement de l'art antérieur en ce qui concerne les modalités d'extrusion, suivant lesquelles il fallait (i) éviter la présence d'eau dans le matériau que l'on voulait extruder, et (ii) faire appel en conséquence à un matériau lipidique fusible dans lequel l'ingrédient actif a été solubilisé, pour obtenir après solidification des particules de forme géométrique régulière.

Selon un premier aspect de l'invention, l'on se propose de fournir un procédé de préparation de particules isolées et géométriquement régulières, chacune du type matrice d'excipient renfermant dans sa masse au moins un ingrédient actif, ledit procédé évitant l'agglomération desdites particules entre elles ou avec les parois de leur réceptacle au cours de leur formation.

Selon un second aspect de l'invention, l'on se propose de fournir des particules obtenues selon ce procédé, à savoir par extrusion d'un mélange pâteux contenant de l'eau puis lyophilisation, lesdites particules renfermant chacune au moins un ingrédient thérapeutiquement, cosmétiquement, diététiquement ou  
10   alimentairement actif qui est utile tant chez l'homme que chez l'animal.

Selon un troisième aspect de l'invention, l'on se propose de fournir un procédé de conditionnement suivant lequel on revêt chacune desdites particules d'un enrobage polymère à paroi continue. La technique d'enrobage utilisée suivant l'invention est, comme on le verra plus loin, différente de celle de l'enrobage des  
15   comprimés non applicable ici eu égard aux dimensions et surtout à la porosité des lyophilisats.

#### **OBJET DE L'INVENTION**

Le but de l'invention est atteint grâce à une nouvelle solution technique pour la préparation de particules matricielles par extrusion ou formage puis  
20   lyophilisation.

L'on préconise suivant l'invention un procédé pour la préparation de particules utiles notamment en thérapeutique, chaque particule comprenant un excipient formant une matrice et au moins un ingrédient actif régulièrement réparti dans la masse de la matrice, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend la  
25   réalisation de noyaux secs de forme régulière, de préférence sphérique par extrusion ou formage puis lyophilisation, chaque noyau sec étant ensuite susceptible d'être enrobé, d'une part, et susceptible d'intervenir dans une préparation plus complexe, d'autre part.

Ce procédé comprend, selon une variante de mise en oeuvre, plus  
30   particulièrement

- la préparation d'un mélange pâteux ayant une viscosité, mesurée à la température ambiante (15-20°C), inférieure à 1 Pa.s,

- l'extrusion dudit mélange pâteux et la découpe de l'extrudat, ainsi obtenu, sous forme de corpuscules humides d'une taille généralement  
35   comprise entre 0,01 et 5 mm,

- la congélation desdits corpuscules par contact avec un fluide inerte à une température inférieure à 0°C, puis
- le séchage desdits corpuscules, ainsi congelés, par cryodessiccation.

5 La congélation est réalisée au cours de la chute des corpuscules humides dans un fluide gazeux refroidi circulant de préférence à contre-courant.

L'on préconise également suivant l'invention, en tant que produit industriel les particules, éventuellement enrobées à l'intérieur d'une membrane polymère à paroi continue, qui ont été obtenues selon ledit procédé et qui ont une dimension maximale comprise entre 0,05 et 5 mm.

#### 10 **BREVE DESCRIPTION DES DESSINS**

Les dessins joints en annexe, ne sont pas limitatifs mais illustrent d'autres avantages et caractéristiques de l'invention.

Plus précisément :

- 15 - la figure 1 représente schématiquement une installation permettant de mettre en oeuvre le procédé de préparation de l'invention à l'échelle industrielle ;
- la figure 2 représente sous forme de diagramme un mode de mise en oeuvre du procédé de l'invention ; et
- la figure 3 représente schématiquement une particule suivant l'invention (ici une microbille) obtenue par extrusion, lyophilisation puis enrobage.

#### 20 **DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION**

Le procédé suivant l'invention permet d'obtenir des particules (dites ici "microparticules") de forme géométrique régulière du type matrice d'excipient contenant dans sa masse au moins un ingrédient actif.

25 Le procédé selon l'invention pour la préparation de particules comprenant chacune un excipient formant une matrice et au moins un ingrédient actif régulièrement réparti dans la masse de ladite matrice, ledit procédé, qui comprend les opérations d'extrusion puis de lyophilisation, est caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant dans :

(1°) la préparation d'un mélange homogène à partir

- 30 (a) d'au moins un ingrédient actif,
- (b) d'un excipient hydrophile physiologiquement acceptable, et
- (c) d'eau,

de façon à obtenir un mélange pâteux ayant une viscosité, mesurée à la température ambiante (15-20°C), inférieure à 1 Pa.s ;



(2°) l'extrusion du mélange homogène, ainsi obtenu, et la découpe de l'extrudat pour obtenir des corpuscules humides ;

(3°) la congélation desdits corpuscules, ainsi obtenus, pendant qu'ils tombent par gravité dans un courant gazeux inerte ayant une température inférieure à 0°C ; et,

(4°) le séchage desdits corpuscules par cryodéssiccation.

Le cas échéant, le procédé suivant l'invention comprend en outre l'étape consistant à :

(5°) enrober chacune des particules lyophilisées (i.e. les corpuscules séchés par cryodéssiccation) à l'intérieur d'une membrane polymère à paroi continue.

Lors de la formation des microparticules, l'extrudat (dénommé "paraïson" par l'homme du métier) est fragmenté par voie mécanique à la sortie de la tête d'extrusion qui peut comprendre une ou plusieurs filières. La fragmentation peut être effectuée au moyen d'un couteau rotatif ou d'une lame pivotant en va-et-vient, afin d'obtenir des bâtonnets sensiblement cylindriques; elle peut être réalisée également au moyen de vibrations, afin d'obtenir des microbilles sensiblement sphériques.

Selon une variante, on obtient des bâtonnets cylindriques ayant, notamment comme dans l'art antérieur, une longueur de 1 à 5 mm et un diamètre de 1 à 1,5 mm, à partir de filières circulaires, d'une part, et des bâtonnets approximativement cylindriques ou oblongs ayant notamment une longueur de 1 à 5 mm et une épaisseur de 1 à 1,5 mm, à partir de filières allongées, d'autre part. La fragmentation ou découpe est dans ce cas effectuée au moyen d'un couteau ou lame obturant, selon la périodicité retenue, lesdites filières. Quand on utilise des filières allongées, il est possible de prévoir un ou plusieurs affaiblissements de matière sur au moins une surface des bâtonnets afin d'obtenir des produits sécables.

Selon une autre variante, les microbilles sont obtenues par des vibrations ou oscillations périodiques de la tête d'extrusion ou de sa ou de ses filières. Ces vibrations ou oscillations périodiques ont une fréquence notamment comprise entre 50 Hz et 10 000 Hz voire même supérieure à 10 000 Hz ; elles permettent de fractionner le flux de l'extrudat sortant de la tête d'extrusion suivant des volumes identiques donnant des microbilles ayant un diamètre calibré final (i.e. après lyophilisation) compris entre 0,05 et 3 mm et de préférence compris entre 0,1 et 1,8 mm.

Comme suivant l'invention, on préfère les microbilles plutôt que les bâtonnets, ce qui suit concerne, sauf indications contraires, essentiellement l'élaboration des microbilles; l'enseignement relatif auxdites microbilles étant directement transposable aux bâtonnets.

5 A l'étape (1°) par expression "excipient substantiellement hydrophile", on entend le fait que l'excipient hydrophile intervient dans le mélange homogène à extruder selon une quantité supérieure ou égale à 5 % en poids par rapport au poids dudit mélange, l'ensemble excipient hydrophile/eau représentant une quantité supérieure ou égale à 15 % en poids par rapport audit mélange. En 10 d'autres termes, l'excipient formant la matrice des microbilles est soit totalement constitué d'un excipient hydrophile (cas général), soit comprend une association d'un excipient lipophile et d'un excipient hydrophile (cas particulier d'une matrice élaborée à partir d'une suspension du type huile-dans-eau).

L'excipient hydrophile (b) comprend deux composants essentiels:

15 (b1) un composant polymère ayant un poids moléculaire supérieur ou égal à 10 000 daltons; gonflant en présence d'eau, et

(b2) un composant hydrosoluble ou hydrodispersable servant de diluant.

20 Le composant (b1) intervient en tant qu'agent liant au niveau de la formation des microparticules ou microbilles, d'une part, et en tant qu'agent facilitant la désintégration desdites microparticules ou microbilles après lyophilisation au moment de leur utilisation au contact de l'eau ou d'un milieu aqueux, d'autre part.

25 De façon pratique, ledit composant (b1) sera une substance ayant un poids moléculaire élevé notamment supérieur à 10 000 daltons et appartenant à l'ensemble des colloïdes et polymères gonflables en présence d'eau, d'une part, et leurs mélanges; d'autre part. De façon avantageuse, ledit composant (b1) sera une substance choisie parmi l'ensemble constitué par la gomme arabique, la gomme 30 xanthane, la gomme adragante, les alginates, les pectinates, la polyvinylpyrrolidone, les polyéthylèneglycols, la cellulose, la carboxyméthylcellulose, les éthers de cellulose, la carboxyméthylchitine, le dextrane, le chitosane (qui est obtenu par désacétylation totale ou partielle de la chitine), la gélatine, les polymères et copolymères acryliques et méthacryliques, la silice colloïdale et leurs 35 mélanges.

De préférence, on fera appel à un composant (b1) choisi parmi l'ensemble constitué par la gomme arabique, la gomme xanthane, la polyvinylpyrrolidone, la carboxyméthylcellulose, les éthers de cellulose (notamment la méthyl-, éthyl-, propyl-, hydroxyéthyl- ou hydroxypropylcellulose), le dextran et leurs mélanges.

5 De façon avantageuse, on préconise d'utiliser 10 à 350 parties en poids de composant (b1) pour 100 parties en poids d'ingrédient actif.

Le composant (b2) intervient en tant que diluant (ou ballast) physiologiquement inerte de l'ingrédient actif et sert pour la cohésion des microparticules ou microbilles lors de la formation et de leur stockage avant utilisation. En d'autres termes, il contribue à donner du "corps" auxdites microparticules ou microbilles, dès lors que la teneur en ingrédient actif présente dans le matériau lyophilisé final peut être faible. Eu égard à son caractère hydrosoluble ou hydrodispersable, le composant (b2) a une action favorable sur la désintégration desdites microparticules ou microbilles lyophilisées. De façon  
15 avantageuse, ledit composant (b2) sera une substance choisie parmi l'ensemble constitué par les sucres, les dextrines et leurs mélanges.

De préférence, on fera appel à un composant (b2) choisi parmi l'ensemble constitué par le lactose, le glycolle, le mannitol, le glucose, le saccharose, la maltodextrine, la cyclodextrine et ses dérivés, les édulcorants de synthèse  
20 (notamment l'aspartam et les autres dipeptides analogues, les cyclamates et les saccharinates), les arômes naturels ou synthétiques, et leurs mélanges.

Par "cyclodextrine" on entend ici tout composé du type cycloamylose [voir Merck Index, (1989), 11<sup>e</sup> édition, page 425, entrée "Cyclodextrins" (No 2724)], en particulier l' $\alpha$ -cyclodextrine ou cyclohexaamylose de formule brute  
25  $C_{36}H_{60}O_{30}$ , la  $\beta$ -cyclodextrine ou cycloheptaamylose de formule brute  $C_{42}H_{70}O_{35}$ , et la  $\gamma$ -cyclodextrine ou cyclooctaamylose de formule brute  $C_{48}H_{80}O_{40}$ .

Par "dérivés de cyclodextrine", on entend ici tout composé cyclodextrine dont un au moins des groupes OH est étherifié ou estérifié. Lesdits dérivés de  
30 cyclodextrine englobent notamment les éthers dans lesquels l'atome d'hydrogène d'au moins un groupe OH est remplacé par un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_4$  ou hydroxyalkyle en  $C_1$ - $C_4$ , à savoir en particulier les hydroxyéthyl-cyclodextrines, hydroxypropyl-cyclodextrines et diméthylcyclodextrines.

De façon avantageuse, on préconise d'utiliser 5 à 350 parties en poids de  
35 composant (b2) pour 100 parties en poids d'ingrédient actif.

Le cas échéant, l'excipient hydrophile suivant l'invention peut comporter un troisième composant (b3) qui est un agent tensio-actif de caractère hydrophile. Parmi les composés tensio-actifs qui conviennent, on peut citer notamment les tensio-actifs classiques en galénique et pouvant être administrés par voie orale, et en particulier les polysorbates, les esters de sorbitan, les polyéthers de glycérides gras, les lécithines, le laurylsulfate de sodium, le dioctylsulfosuccinate de sodium et leurs mélanges.

La quantité de composant tensio-actif (b3) à utiliser à l'étape (1°) n'est pas critique. Quand ledit composant (b3) est introduit dans le mélange pâteux à extruder, c'est le cas principalement d'un mélange contenant un ingrédient actif non hydrosoluble ou non hydrodispersable, il interviendra généralement suivant une quantité de 0,05 à 3 parties en poids pour 100 parties en poids d'ingrédient actif.

L'ingrédient actif qui intervient à l'étape (1°) peut être liquide ou pulvérulent, il peut être également soit soluble dans l'eau soit insoluble dans l'eau. Quand il est pulvérulent, sa granulométrie sera comprise entre 1 et 1000  $\mu\text{m}$ . Comme une granulométrie trop importante (par exemple supérieure ou égale à 500  $\mu\text{m}$ ) ne permet pas d'obtenir les tailles les plus faibles des microparticules ou microbilles lyophilisées suivant l'invention, quand ledit ingrédient actif est insoluble dans l'eau, on recommande de faire appel à des poudres d'ingrédient actif ayant une granulométrie comprise entre 1 et 200  $\mu\text{m}$ . On obtient des poudres d'une granulométrie de 1-30  $\mu\text{m}$  par micronisation à jet d'air et d'une granulométrie de 30-200  $\mu\text{m}$  par broyage. Quand l'ingrédient actif pulvérulent n'est pas soluble dans l'eau, il sera incorporé dans le mélange devant être extrudé de façon à obtenir une émulsion notamment du type huile-dans-eau, ledit ingrédient actif étant placé alors soit dans la phase aqueuse soit dans la phase huileuse lors de la préparation dudit mélange.

L'eau est ajoutée à l'étape (1°) pour permettre la lyophilisation ultérieure, d'une part, et surtout, régler la viscosité du mélange pâteux, d'autre part. Selon une caractéristique de l'invention, il est essentiel que le mélange pâteux soumis à l'extrusion ait une viscosité inférieure à 1 Pa.s. De façon pratique, on recommande que ledit mélange que l'on va extruder ait une viscosité comprise entre 0,1 et 0,3 Pa.s à la température ambiante, c'est-à-dire une viscosité différente de celle préconisée dans DE-B-2 725 924 (à savoir 0,01-0,02 Pa.s comme rappelé plus haut).

Il est important que ledit mélange pâteux contenant de l'eau, que l'on va extruder, soit homogène ; si nécessaire, après son obtention un tel mélange insuffisamment homogène pourra être "lissé" par passage au travers d'un dispositif homogénéisateur.

5 L'extrusion de l'étape (2°) est réalisée à la température ambiante comme indiqué ci-dessus. En d'autres termes, pour avoir une telle température, la température de la tête d'extrusion sera réglée à 15-20°C. Cette extrusion consiste à faire forcer le passage du mélange pâteux à travers une tête d'extrusion comportant une ou plusieurs filières de diamètre donné, ladite tête d'extrusion étant soumise à  
10 des vibrations ou oscillations périodiques pour former des gouttelettes sphériques.

Suivant une autre caractéristique de l'invention, il est important de congeler relativement rapidement les gouttelettes pour les "fixer" dans la forme qui est la leur après fragmentation ou découpe (ici par vibrations) à la sortie de la tête d'extrusion. Ainsi, la congélation de l'étape (3°) est réalisée au moyen d'un  
15 courant gazeux inerte (notamment de l'azote ou de l'argon) ayant une température inférieure à 0°C et de préférence inférieure à -10°C. Les gouttelettes tombent par gravité (ou par surpression, ce qui revient au même) tandis que le courant gazeux congelant va (de préférence) à contre-courant du flux (ou trajet) desdites gouttelettes.

20 La congélation de l'étape (3°) au moyen d'un courant gazeux inerte constitue soit le début de la phase de congélation de la lyophilisation soit la totalité de ladite phase.

La phase congélation de la lyophilisation comprend le refroidissement de la masse à lyophiliser à une température comprise entre -18 et -80°C et de préférence  
25 à une température de -30 à -50°C. Aussi, si par exemple le courant gazeux inerte initie la congélation en refroidissant les gouttelettes à -12°C, on poursuit et complète la congélation au niveau du lyophilisateur jusqu'à une température inférieure ou égale à -18°C (voire inférieure ou égale à -30°C, comme indiqué ci-dessus). En revanche, si le courant gazeux inerte refroidit lesdites gouttelettes à  
30 une température de -45°C par exemple, il n'y a pas lieu de poursuivre la congélation dans le lyophilisateur.

A l'étape (4°), la phase de sublimation de l'eau dans la technique de lyophilisation met en oeuvre de façon classique, un gradient de températures et un gradient de pressions réduites, (i) pour aller de la température de congélation sous

1 bar à la température de 25-40°C sous 0,3 mbar (en 1 à 2 heures), puis (ii) pour poursuivre la sublimation pendant 10 minutes à 25-40°C sous 0,05 mbar.

De façon avantageuse, la lyophilisation est réalisée en utilisant des plateaux garnis d'une monocouche de gouttelettes congelées.

5 L'installation de la figure 1 pour mettre en oeuvre le procédé de l'invention comprend schématiquement un mélangeur 100 pourvu d'un agitateur rotatif 101 dans lequel est préparé le mélange du composant (a), l'ingrédient actif, des composants de l'excipient, y compris les composants (b1), (b2) et le cas échéant (b3), et du composant (c), l'eau. Dans ce mélange, après homogénéisation,  
10 l'ingrédient actif est sous forme de solution, suspension ou émulsion.

Par l'intermédiaire d'un dispositif 102, le mélangeur 100 alimente une enceinte 103 dans laquelle est disposé un dispositif de vibrations à oscillations périodiques 105 lié à la tête d'extrusion. Ces vibrations sont produites par un générateur de fréquence 104.

15 D'une filière 112, des gouttelettes (non représentées) tombent par gravité vers le fond de l'enceinte 103 pour former l'ensemble 106. Sous l'action d'un courant de gaz inerte (non représenté) froid, ascendant (i.e. circulant à contre-courant vis-à-vis du flux des gouttelettes), lesdites gouttelettes sont congelées (par exemple à -15°C). Par l'intermédiaire d'un dispositif 107, les gouttelettes  
20 congelées sont chargées sur un plateau de lyophilisation 108 puis introduites dans un lyophilisateur 109 comprenant notamment un tunnel 110 et un dispositif 111 de refroidissement (fin de la phase dite de congélation de -18 à -80°C) et de chauffage (phase de sublimation).

De plus des orifices (non représentés) pour l'évacuation du courant gazeux  
25 de refroidissement sont prévus au sommet de l'enceinte 103 et/ou latéralement au niveau ou légèrement en-dessous de la tête d'extrusion.

Si nécessaire, la portion de l'enceinte 103 contenant l'ensemble des gouttelettes congelées 106, le dispositif 107 et le plateau 108 peuvent être logés à l'intérieur d'une enceinte réfrigérante (non représentée).

30 Le cas échéant, pour éviter, si cela est nécessaire, la désintégration des gouttelettes, d'une part, et leur agglomération (entre elles ou sur les parois), d'autre part, le contenu de l'ensemble des éléments 106, 107 et 108 ou d'au moins un d'entre eux (notamment 106 et 108) peut être placé dans un lit fluidisé. Un tel lit fluidisé est avantageux pour obtenir en particulier un remplissage du plateau  
35 108 sous la forme d'une monocouche de gouttelettes congelées.

La figure 2 est un diagramme illustrant un mode de mise en oeuvre du procédé de l'invention pour la préparation de microbilles. Ce diagramme comprend :

- en 200, la préparation du mélange contenant l'ingrédient actif (a) les composants hydrophile (b1), (b2) et le cas échéant (b3) de l'excipient physiologiquement acceptable, et de l'eau, ce mélange ayant une viscosité comprise entre 0,1 et 0,3 Pa.s ;
- en 201, l'extrusion de ce mélange sous vibrations pour obtenir des gouttelettes ;
- en 202, les gouttelettes isolées 10 tombant par gravité ;
- en 203, la congélation des gouttelettes 10 au moyen du contre-courant gazeux inerte, afin d'obtenir des gouttelettes isolées et congelées 11 ;
- en 204, la lyophilisation des gouttelettes isolées et congelées 11 pour obtenir des microbilles lyophilisées 1, cette lyophilisation comprend ici la poursuite de la congélation puis la sublimation de l'eau ;
- les microbilles lyophilisées 1, obtenues en 204 sont ensuite soit (i) conditionnées en 205 notamment dans des flacons, soit (ii) enrobées en 206 par une enveloppe polymère 2 à paroi continue et de préférence poreuse puis dirigées selon la flèche 207 vers le conditionnement notamment dans des flacons comme en 205.

A l'étape (5°) on procède, si cela est plutôt préférable, à l'enrobage des microbilles isolées, obtenues selon le procédé de l'invention par extrusion puis lyophilisation. Comme indiqué plus haut, l'enrobage des lyophilisats à la manière des comprimés n'est pas réalisable, même si l'on sait incorporer dans les lyophilisats oraux des produits enrobés. En revanche, il est tout à fait envisageable d'enrober les microbilles notamment dans le but de masquer le goût des produits amers ou désagréables, de prolonger ou modifier la libération des principes actifs ou de protéger des ingrédients actifs sensibles des agents de dégradation externes.

Les microbilles lyophilisées peuvent être enrobées par divers agents gastro-solubles soit en milieu organique, soit en milieu aqueux avec une isolation préalable. L'enrobage peut se faire par pulvérisation dans un appareil à lit d'air fluidisé, notamment du type GLATT ou WÜRSTER.

- Parmi les agents d'enrobage, on peut citer notamment :
- les dérivés cellulosiques, semi-synthétiques tels que en particulier la méthylcellulose, l'éthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, le phthalate d'hydroxypropylcellulose et le phthalate/acétate de cellulose,
  - les esters de l'acide polyacrylique et de l'acide polyméthacrylique,

- les copolymères d'éthylène/acétate de vinyle,
- les polyméthylsiloxanes,
- les polyacrylamides,
- la polyvinylpyrrolidone et le poly(acétate de vinyle),
- 5 - les acides polylactiques, polyglycoliques et leurs copolymères,
- le polyuréthane,
- les polypeptides,
- etc.

10 L'enrobage d'une microbille lyophilisée au moyen d'une membrane semi-perméable microporeuse obtenue par incorporation de produits solubles dans le film polymérique à paroi continue conduit à la formation d'une sorte de pompe osmotique élémentaire sans apport supplémentaire d'agent osmotique, tel que notamment les sels de sodium et de potassium ; le produit lyophilisé étant par

15 définition très hydrophile a tendance, quand il est placé en présence d'eau, à faire appel à un apport d'eau de l'extérieur ; l'eau dissout l'ingrédient actif et il se crée une pression osmotique qui expulse la solution aqueuse contenant l'ingrédient actif.

20 Le produit solubilisé par l'eau va sortir de façon progressive au fur et à mesure que l'eau pénètre dans la microbille. On obtient ainsi une libération régulière de la substance active. Par une formulation appropriée du lyophilisat oral et un choix judicieux de la membrane on peut moduler "à la demande" la libération des ingrédients actifs ce qui permet notamment une chronothérapie efficace.

25 La figure 3 illustre schématiquement le fonctionnement des microbilles lyophilisées et enrobées en tant que "pompes" ou "réservoirs" osmotiques. La microbille 1, qui comprend ici un ingrédient actif sous forme de microparticules 3, est enrobée par une pellicule ou enveloppe 2 semi-perméable. Après administration orale, l'eau ou le liquide aqueux corporel (dans le cas d'espèce, le suc gastrique) pénètre l'enveloppe 2 selon les flèches 4, puis en ressort suivant les flèches 5 en

30 entraînant l'ingrédient actif 3 suivant les flèches 6. Ce mode de fonctionnement convient dans le cas où l'ingrédient actif est soluble dans l'eau et les liquides corporels contenant de l'eau.

35 En variante, on peut prévoir un enrobage gastro-résistant, pour libération de l'ingrédient actif au niveau entérique.



**MEILLEUR MODE**

Le meilleur mode de mise en oeuvre du procédé suivant l'invention consiste à préparer des microbilles ayant un diamètre calibré dans la gamme 0,1-1,8 mm en procédant comme suit :

- 5 (1°) la préparation (à la température ambiante) d'un mélange homogène ayant une viscosité comprise entre 0,1 et 0,3 Pa.s à partir
  - (a) de 100 parties en poids d'un ingrédient actif,
  - (b) d'un excipient substantiellement hydrophile contenant
    - (b1) 10 à 350 parties en poids d'un composant polymère  
10 ayant un poids moléculaire supérieur ou égal à 10 000 daltons, gonflant dans l'eau et choisi parmi l'ensemble constitué par la gomme arabique, la gomme xanthane, la polyvinylpyrrolidone, la carboxyméthylcellulose, les éthers de cellulose (notamment la méthyl-, éthyl-, propyl-,  
15 hydroxyéthyl- ou hydroxypropylcellulose), le dextrane, et leurs mélanges,
    - (b2) 5 à 350 parties en poids d'un composant hydrosoluble ou hydrodispersable servant de diluant et choisi parmi l'ensemble constitué par le lactose, le glycocolle, le  
20 mannitol, le glucose, le saccharose, la maltodextrine, la cyclodextrine et ses dérivés, les édulcorants de synthèse (notamment l'aspartam et les autres dipeptides analogues, les cyclamates et les saccharinates), les arômes naturels ou synthétiques, et leurs mélanges, et
    - (b3) le cas échéant, 0,005 à 3 parties en poids d'un  
25 composant tensio-actif, et
  - (c) de l'eau en quantité suffisante pour obtenir ladite viscosité de 0,1-0,3 Pa.s ;
- (2°) l'extrusion du mélange, ainsi obtenu, à la température ambiante (15-  
30 20°C) et la fragmentation de l'extrudat au moyen de vibrations d'une fréquence de 50 à 10 000 Hz (ces vibrations étant notamment appliquées à la tête d'extrusion) ;
- (3°) la congélation des gouttelettes, ainsi obtenues, au moyen d'un contre-courant gazeux inerte tandis que lesdites gouttelettes tombent

par gravité, la congélation étant poursuivie dans un lyophilisateur jusqu'à une température de -30°C à -50°C ; et,

(4°) l'élimination de l'eau dans ledit lyophilisateur par sublimation.

5 Suivant ce meilleur mode, le recueil des gouttelettes congelées par le contre-courant est faite sous la forme d'une monocouche, la lyophilisation étant également réalisée sous la forme d'un chargement de gouttelettes constituant également une monocouche.

En ce qui concerne l'utilisation des microparticules lyophilisées de l'invention, il convient de remarquer que

- 10 - en thérapeutique humaine et vétérinaire, notamment chez les animaux à sang chaud tels que les mammifères, on préconise des microbilles éventuellement enrobées (ayant un diamètre calibré compris entre 0,1 et 1,8 mm) destinées à être administrées par voie orale ;
- 15 - en cosmétique, on préconise des microbilles enrobées (ayant un diamètre calibré compris entre 0,05 et 0,5 mm) destinées à être incorporées dans des préparations du type crème, onguent ou lotion, l'enrobage desdites microbilles pouvant contenir du collagène (ou un collagène modifié) clivable par les collagénases contenues dans la transpiration ;
- 20 - en diététique humaine, on préconise des microbilles ou des bâtonnets ; et
- dans le domaine alimentaire tant chez l'homme que l'animal, on préconise des bâtonnets contenant en tant qu'ingrédient actif un antibiotique, un facteur de croissance, un aminoacide, un peptide ou un de leurs mélanges.

25 D'autres avantages et caractéristiques de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre d'exemples de réalisation nullement limitatifs mais donnés à titre d'illustration.

#### EXEMPLE 1 Microbilles de paracétamol

On prépare un mélange à extruder ayant la formulation suivante :

30	Paracétamol	100,00 g
	Dextran 70 000	10,00 g
	Gomme xanthane	0,05 g
	Lactose	15,00 g
	Polysorbate 60	0,40 g
	Eau	120,00 g

35 On dissout dans l'eau le lactose, le polysorbate 60 et le dextran 70 000, ajoute le paracétamol (de granulométrie 50-200 µm), disperse au moyen d'un

homogénéisateur opérant à une vitesse angulaire de 2 000 tours/minute, pendant 2 minutes. On obtient un mélange ayant une viscosité comprise entre 0,1 et 0,3 Pa.s à la température ambiante.

On introduit ce mélange dans une extrudeuse dont la tête d'extrusion  
5 comporte plusieurs filières ayant chacune un orifice de 0,5 mm de diamètre et soumise chacune à des vibrations d'une fréquence de 100 Hz. Les gouttelettes formées sont congelées au moyen d'un contre-courant d'azote puis portées (au niveau de la phase congélation d'un lyophilisateur), sous forme d'une monocouche, à une température comprise entre -40°C et -45°C.

10 L'eau des gouttelettes congelées est éliminée par sublimation, par réchauffement jusqu'à +35°C et une pression de 0,300 mbar, puis pendant 10 minutes à +35°C jusqu'à une pression de 0,050 mbar.

Les microbilles lyophilisées ainsi obtenues ont une excellente tenue mécanique et présentent une granulométrie de 1,200 mm.

15 **EXEMPLE 2** Microbilles de probucol

A partir d'un mélange ayant la formulation suivante:

	Probucol	100 g
	Laurylsulfate de sodium	2 g
	Dextran 70	13 g
20	Lactose	30 g
	Eau	300 g

on prépare des microbilles selon les modalités décrites à l'exemple 1, avec les différences que la granulométrie du probucol est de 2 à 10 µm et les filières ont un diamètre de 0,6 mm. On obtient des microbilles lyophilisées ayant un diamètre de  
25 1,5 mm.

**EXEMPLE 3** Microbilles de piroxicam

A partir d'un mélange ayant la formulation suivante:

	Piroxicam	2,00 g
	Dextran 70	6,00 g
30	Gomme xanthane	0,05 g
	Lactose	6,00 g
	Tween 60	0,10 g
	Eau	500,00 g

on prépare des microbilles selon les modalités opératoires décrites à l'exemple 1  
35 avec les différences que la granulométrie du piroxicam est de 2 à 5 µm et que les

filières ont chacune un diamètre de 0,2 mm. On obtient des microbilles lyophilisées ayant un diamètre de 0,500 mm.

#### EXEMPLE 4 Microbilles de phloroglucinol

A partir d'un mélange ayant la formulation suivante:

5	Phloroglucinol	80 g
	Dextran 70	20 g
	Aspartam	2 g
	Mannitol	10 g
	Eau	500 g

10 on prépare selon les modalités de l'exemple 3 des microbilles lyophilisés ayant un diamètre de 0,500 mm.

#### EXEMPLE 5 Microbilles de tiadénol

A partir d'un mélange ayant la formulation suivante:

##### Phase A :

15	Tiadénol	100 g
	Polysorbate 60	2 g
	Polyéthoxyéther d'acide gras	2 g
	Miglyol 812	20 g

##### Phase B :

20	Dextran 70	10 g
	Lactose	5 g
	Eau	50 g

25 on prépare des microbilles selon le protocole qui comprend la préparation du mélange de la phase A à 70°C et celle de la phase B à 70°C, le mélange de A et de B, l'homogénéisation du mélange résultant au moyen d'un appareil du type Turrax opérant à une vitesse angulaire de 5 000 tours/minute pendant 5 minutes, l'introduction du mélange homogène résultant dans l'extrudeuse puis la reproduction des modalités opératoires décrites à l'exemple 2. Les microbilles lyophilisées obtenues ont une granulométrie de 1,5 mm.

#### 30 EXEMPLE 6 Enrobage

On a procédé à l'enrobage des microbilles obtenues à l'exemple 1 pour masquer leur arrière goût au moyen de la solution d'enrobage suivante :

	Ethylcellulose	12,5 % en poids
35	Lactose	10 % en poids

Phtalate de dibutyle

1 % en poids

Isopropanol

66,5 % en poids

5 Dans un appareil à lit d'air fluidisé du type GLATT WSG 5 on introduit 1 kg de microbilles on chauffe l'appareil à 50-55°C de façon à obtenir une température dans le produit enrobé de 30-35°C. On pulvérise la solution d'enrobage décrite ci-dessus suivant un débit de 2-4 mg/mn et une pression de nébulisation de 2 bars, pendant 120 minutes avec séchage final de 30 minutes. On obtient un enrobage représentant environ 5 % en poids du poids de chaque microbille. Le produit ainsi enrobé a un goût neutre et il convient pour une administration par voie orale sans modification sensible de sa vitesse de libération

10 au niveau de l'estomac.

**EXEMPLE 7** Solution d'enrobage

Avec une solution d'enrobage ayant pour formulation:

	Eudragit L 100	7,3 % en poids
15	Phtalate de dibutyle	1,5 % en poids
	Talc	1,8 % en poids
	Isopropanol	89,4 % en poids

on obtient un enrobage entérique pour les microbilles de l'exemple 2, l'enrobage représentant 5 à 10 % en poids par rapport au poids desdites microbilles.

20 **EXEMPLES 8-12**

En procédant selon les modalités opératoires décrites à l'exemple 1 et en ne faisant varier que la fréquence des vibrations, on obtient des microbilles de paracétamol ayant un diamètre de 1,5 mm, 1,0 mm, 0,7 mm, 0,5 mm et respectivement 0,1 mm avec des vibrations de 50 Hz, 500 Hz, 1 000 Hz, 2 000 Hz et respectivement

25 10 000 Hz.

**EXEMPLES 13-14** Microbilles de flérobutérol

A partir des formulations suivantes

	<u>Ex 13</u>	<u>Ex 14</u>
	Flérobutérol	3 g
30	Lactose	25 g
	Bétacyclodextrine	30 g
	Dextran 70	25 g
	Saccharinate de sodium	3 g
35	Eau	100 g

on prépare des microbilles selon l'invention.

Diamètre des filières : 0,2 mm

Diamètre des microbilles : 0,5 mm

**EXEMPLE 15** Microbilles de carbinoxamine

5 A partir de la formulation suivante

Maléate de carbinoxamine 20 g

Glycocolle 20 g

Dextran 70 10 g

Aspartam 5 g

10 Gomme xanthane 1 g

Eau 100 g

on prépare des microbilles selon l'invention.

Diamètre des filières : 0,2 mm

Diamètre des microbilles : 0,5 mm

15 **EXEMPLES 16-17** Microbilles de modafinil

A partir des formulations suivantes

Ex 16

Ex 17

Modafinil\* 100 g

100 g

Saccharinate de sodium 2 g

2 g

20 Dextran 70 10 g

10 g

Tween 80 2 g

2 g

Hydroxypropyl- $\beta$ -  
cyclodextrine 100 g

-

Lactose ou mannitol -

40 g

25 Gomme xanthane 1 g

1 g

Eau 200 g

200 g

Note

(\*) granulométrie du modafinil : 2-5  $\mu$ m,

on prépare des microbilles selon l'invention.

30 Diamètre des filières : 0,5mm

Diamètre des microbilles : 1 mm

**EXEMPLES 18-19** Microbilles de dexfenfluramine

A partir des formulations suivantes

	<u>Ex 18</u>	<u>Ex 19</u>
Dexfenfluramine*	300 g	300 g
Dextran 70	20 g	20 g
5 Gomme xanthane	0,5 g	0,5 g
Acide citrique	5 g	5 g
Aspartam	6 g	6 g
Mannitol	50 g	
Bétacyclodextrine	-	50 g
10 Eau	300 g	300 g
Note		

(\*) granulométrie de la dexfenfluramine : 5-10  $\mu\text{m}$ ,  
on prépare des microbilles selon l'invention.

Diamètre des filières : 0,5 mm

15 Diamètre des microbilles : 1,2 mm

#### EXEMPLE 20 Microbilles de lopéramide

A partir de la formulation suivante

Lopéramide	2 g
Aspartam	20 g
20 Dextran 70	20 g
Tween 60	1 g
Gomme xanthane	1 g
Mannitol	20 g
Eau	100 g
25 on prépare des microbilles selon l'invention.	
Diamètre des filières	: 0,5 mm
Diamètre des microbilles	: 1 mm

#### EXEMPLE 21 Microbilles de lorazépam

A partir de la formulation suivante

30 Lorazépam	2,5 g
Aspartam	8 g
Polyvinylpyrrolidone	25 g
Tween 60	1 g
Gomme xanthane	1 g
35 Diméthyl- $\beta$ -cyclo- dextrine	40 g

Eau 100 g

on prépare des microbilles selon l'invention.

Diamètre des filières : 0,2 mm

5 Diamètre des microbilles : 0,5 mm.



## REVENDECATIONS

1. Procédé pour la préparation de particules utiles notamment en thérapeutique, chaque particule comprenant un excipient formant une matrice et au moins un ingrédient actif régulièrement réparti dans la masse de la matrice, ledit  
5 procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend la réalisation de noyaux secs de forme régulière, de préférence sphérique par extrusion ou formage puis lyophilisation, chaque noyau sec étant ensuite susceptible d'être enrobé, d'une part, et susceptible d'intervenir dans une préparation plus complexe, d'autre part.
2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend  
10
  - la préparation d'un mélange pâteux ayant une viscosité, mesurée à la température ambiante (15-20°C), inférieure à 1 Pa.s,
  - l'extrusion dudit mélange pâteux et la découpe de l'extrudat, ainsi obtenu, sous forme de corpuscules humides d'une taille généralement comprise entre 0,01 et 5 mm,
  - 15 - la congélation desdits corpuscules par contact avec un fluide inerte à une température inférieure à 0°C, puis
  - le séchage desdits corpuscules, ainsi congelés, par cryodessiccation.
3. Procédé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que la congélation est réalisée au cours de la chute des corpuscules humides dans un fluide gazeux refroidi circulant à contre-courant.  
20
4. Procédé suivant la revendication 1, pour la préparation de particules comprenant chacune un excipient formant une matrice et au moins un ingrédient actif régulièrement réparti dans la masse de ladite matrice, ledit procédé, qui comprend les opérations d'extrusion puis de lyophilisation, étant caractérisé en ce  
25 qu'il comprend les étapes consistant dans :
  - (1°) la préparation d'un mélange homogène à partir
    - (a) d'au moins un ingrédient actif,
    - (b) d'un excipient hydrophile physiologiquement acceptable, et
    - (c) d'eau,
    - 30 de façon à obtenir un mélange pâteux ayant une viscosité, mesurée à la température ambiante (15-20°C), inférieure à 1 Pa.s ;
  - (2°) l'extrusion du mélange homogène, ainsi obtenu, et la découpe de l'extrudat pour obtenir des corpuscules humides ;

- (3°) la congélation desdits corpuscules, ainsi obtenus, pendant qu'ils tombent par gravité dans un courant gazeux inerte ayant une température inférieure à 0°C ; et,
- (4°) le séchage desdits corpuscules par cryodessiccation.
- 5 5. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que l'extrusion est réalisée à la température ambiante (15-20°C).
6. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que le mélange pâteux contenant de l'eau a une viscosité comprise entre 0,1 et 0,3 Pa.s à 15-20°C.
- 10 7. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que l'excipient hydrophile (b) comprend deux composants essentiels :
- (b1) un composant polymère ayant un poids moléculaire supérieur ou égal à 10 000 daltons, gonflant en présence d'eau, et
- (b2) un composant hydrosoluble ou hydrodispersable
- 15 servant de diluant.
8. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le composant (b1) est une substance choisie parmi l'ensemble constitué par la gomme arabique, la gomme xanthane, la gomme adragante, les alginates, les pectinates, la polyvinylpyrrolidone, les polyéthylèneglycols, la cellulose, la carboxyméthylcel-  
lulose, les éthers de cellulose, la carboxyméthylchitine, le dextrane, le chitosane,  
20 la gélatine, les polymères et copolymères acryliques et méthacryliques, la silice colloïdale et leurs mélanges.
9. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le composant (b2) est une substance choisie parmi l'ensemble constitué par les sucres et les dextrines.
- 25 10. Procédé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que le composant (b2) est choisi parmi l'ensemble constitué par le lactose, le glycolle, le mannitol, le glucose, le saccharose, la maltodextrine, la cyclodextrine et ses dérivés, les édulcorants de synthèse, les arômes naturels ou synthétiques, et leurs mélanges.
11. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce qu'à l'étape (1°) on  
30 utilise
- (a) 100 parties en poids d'un ingrédient actif,
- (b1) 10 à 350 parties en poids de substance polymère gonflant dans l'eau,  
et
- (b2) 5 à 350 parties en poids d'une substance choisie parmi les sucres,  
35 les dextrines, et leurs mélanges.

12. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce qu'à l'étape (1°) on utilise en outre
- (b3) un composant tensio-actif, notamment à raison de 0,05 à 3 parties en poids dudit composant tensio-actif pour 100 parties en poids d'ingrédient actif.
13. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce que la congélation de l'étape (3°) est initiée par ledit courant gazeux inerte circulant à contre-courant du trajet des corpuscules humides puis poursuivie jusqu'à une température située dans la gamme de -18 à -80°C (de préférence de -30 à -50°C) dans un lyophilisateur.
14. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce qu'il comprend en outre, après l'étape (4°), l'étape consistant à :
- (5°) enrober chacune des particules lyophilisées, ainsi obtenues, à l'intérieur d'une membrane polymère à paroi continue.
15. Procédé suivant la revendication 4, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant dans
- (1°) la préparation à la température ambiante d'un mélange homogène ayant une viscosité comprise entre 0,1 et 0,3 Pa.s, à partir
- (a) de 100 parties en poids d'un ingrédient actif,
- (b) d'un excipient substantiellement hydrophile contenant
- (b1) 10 à 350 parties en poids d'un composant polymère ayant un poids moléculaire supérieur ou égal à 10 000 daltons, gonflant dans l'eau et choisi parmi l'ensemble constitué par la gomme arabique, la gomme xanthane, la polyvinylpyrrolidone, la carboxyméthylcellulose, les éthers de cellulose, le dextrane et leurs mélanges,
- (b2) 5 à 350 parties en poids d'un composant hydrosoluble ou hydrodispersable servant de diluant et choisi parmi l'ensemble constitué par le lactose, le glycolle, le mannitol, le glucose, le saccharose, la maltodextrine, la cyclodextrine et ses dérivés, les arômes naturels ou synthétiques, et leurs mélanges, et
- (b3) le cas échéant, 0,005 à 3 parties en poids d'un composant tensioactif, et
- (c) de l'eau en quantité suffisante pour obtenir ladite viscosité de 0,1-0,3 Pa.s ;

- (2°) l'extrusion du mélange, ainsi obtenu, à la température ambiante (15-20°C) et la fragmentation de l'extrudat sous forme de gouttelettes au moyen de vibrations d'une fréquence de 50 à 10 000 Hz ;
- (3°) la congélation des gouttelettes, ainsi obtenues, au moyen d'un contre-courant gazeux inerte tandis que lesdites gouttelettes tombent par gravité, la congélation étant poursuivie dans un lyophilisateur jusqu'à une température de -30°C à -50°C ; et,
- (4°) l'élimination de l'eau dans ledit lyophilisateur par sublimation.
16. Particule extrudée et lyophilisée caractérisée en ce qu'elle est obtenue selon le procédé de l'une quelconque des revendications 1 à 15.
17. Particule suivant la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle contient
- (a) de 100 parties en poids d'un ingrédient actif, et
- (b) un excipient substantiellement hydrophile contenant
- (b1) 10 à 350 parties en poids d'un composant polymère ayant un poids moléculaire supérieur ou égal à 10 000 daltons, gonflant dans l'eau et choisi parmi l'ensemble constitué par la gomme arabique, la gomme xanthane, la polyvinylpyrrolidone, la carboxyméthylcellulose, les éthers de cellulose, le dextrane et leurs mélanges,
- (b2) 5 à 350 parties en poids d'un composant hydrosoluble ou hydrodispersable servant de diluant et choisi parmi l'ensemble constitué par le lactose, le glycocolle, le mannitol, le glucose, le saccharose, la maltodextrine, la cyclodextrine et ses dérivés, les édulcorants de synthèse, les arômes naturels ou synthétiques, et leurs mélanges, et
- (b3) le cas échéant 0,05 à 3 parties en poids d'un composant tensioactif, et leurs mélanges,
- et en ce qu'elle se présente sous la forme d'une microbille ayant un diamètre de 0,05 à 3 mm.
18. Particule suivant la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle a été enrobée selon le procédé de la revendication 14, ladite particule considérée avec son enrobage constituant un réservoir osmotique.
19. Particule suivant la revendication 16, caractérisée en ce que l'ingrédient actif qu'elle contient est choisi parmi l'ensemble constitué par le paracétamol, le

probucol, le piroxicam, le phloroglucinol, le tiadénol, le flérobutérol, le modafinil, la dexfenfluramine, le maléate de carbinoxamine, le lopéramide, le lorazépam, et leurs mélanges.

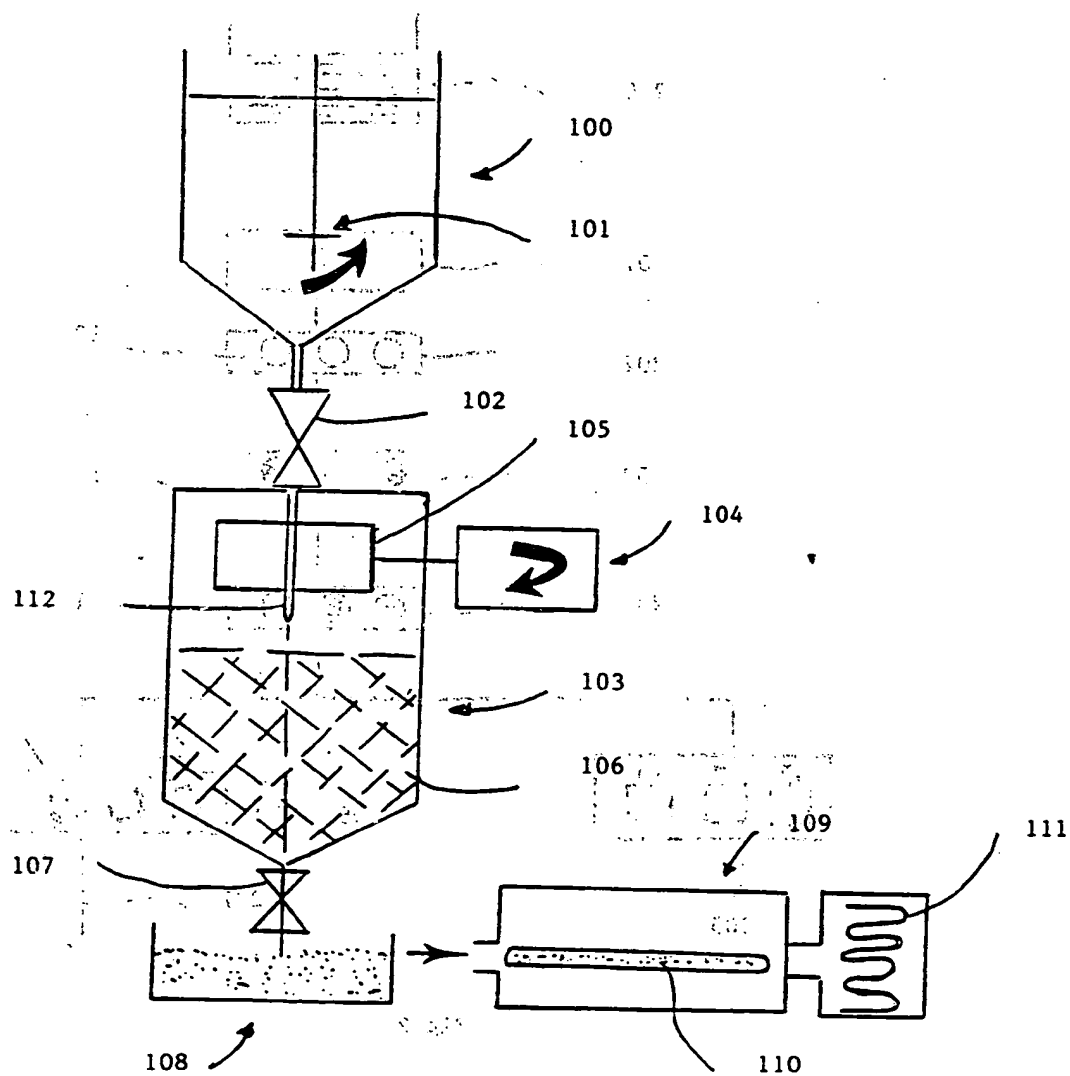


Fig 1

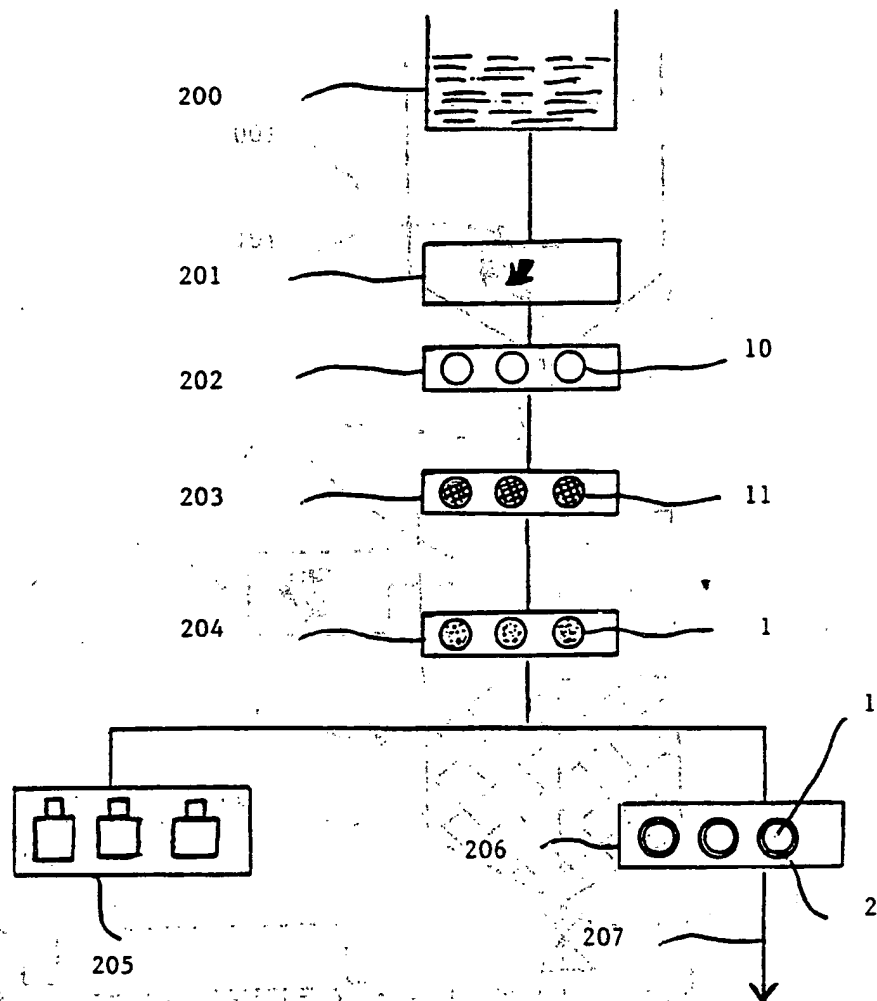


Fig 2

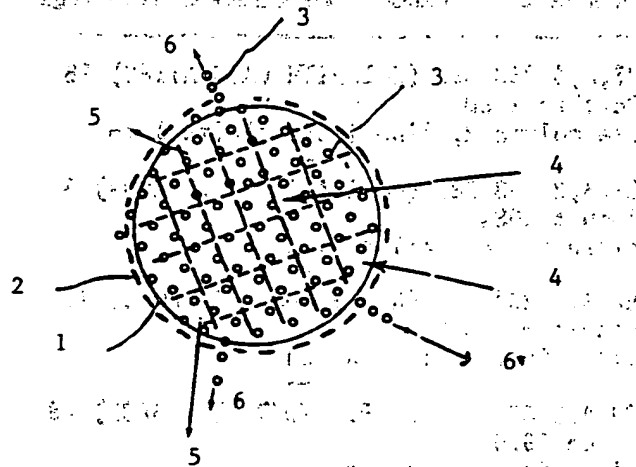


Fig 3



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR 94/00281

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 5 B01J13/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 5 B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,4 230 687 (GRIFFITH LABORATIES) 28 October 1980 see column 2, line 1-34; claims 1-15	1-19
A	GB,A,2 133 983 (LABORATOIRE L. LAFON) 8 August 1984 cited in the application	1-19
A	EP,A,0 204 596 (RHONE-POULENC SANTE) 10 December 1986 cited in the application	1-19
A	GB,A,2 004 182 (LABORATOIRE L. LAFON) 28 March 1979 cited in the application	1-19
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 May 1994

Date of mailing of the international search report

10. 06. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Meertens, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR 94/00281

**C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP, A, 0 438 359 (RHONE-POULENC) 24 July 1991 cited in the application</p>	1-19

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

of national application

Information on patent family members

International application No.

PCT/FR 94/00281

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-4230687	28-10-80	NONE	
GB-A-2133983	08-08-84	FR-A- 2539626	27-07-84
		AU-B- 560897	16-04-87
		AU-A- 2378984	26-07-84
		BE-A- 898749	16-05-84
		CA-A- 1187795	28-05-85
		CH-A- 654207	14-02-86
		US-A- 4490407	25-12-84
EP-A-0204596	10-12-86	FR-A- 2581541	14-11-86
		AU-B- 579012	10-11-88
		AU-A- 5722486	13-11-86
		CA-A- 1266841	20-03-90
		JP-A- 61260029	18-11-86
GB-A-2004182	28-03-79	FR-A- 2403078	13-04-79
		BE-A- 870548	19-03-79
		CA-A- 1097209	10-03-81
		CH-A- 633445	15-12-82
		DE-A, C 2840461	29-03-79
		JP-C- 1394277	11-08-87
		JP-A- 54095720	28-07-79
		JP-B- 62000884	10-01-87
		LU-A- 80251	07-03-79
		NL-A- 7809522	21-03-79
		SE-B- 444645	28-04-86
		SE-A- 7808007	20-03-79
		US-A- 4178695	18-12-79
EP-A-0438359	24-07-91	FR-A- 2657257	26-07-91
		AU-A- 6948191	25-07-91
		CN-A- 1054189	04-09-91
		DE-D- 69101493	05-05-94
		JP-A- 4212359	03-08-92
		US-A- 5188838	23-02-93

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No.

PCT/FR 94/00281

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 5 B01J13/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 5 B01J

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US,A,4 230 687 (GRIFFITH LABORATIES) 28 Octobre 1980 voir colonne 2, ligne 1-34; revendications 1-15	1-19
A	GB,A,2 133 983 (LABORATOIRE L. LAFON) 8 Août 1984 cité dans la demande	1-19
A	EP,A,0 204 596 (RHONE-POULENC SANTE) 10 Décembre 1986 cité dans la demande	1-19
A	GB,A,2 004 182 (LABORATOIRE L. LAFON) 28 Mars 1979 cité dans la demande	1-19
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

31 Mai 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10. 06. 94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Meertens, J

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande International No.

PCT/FR 94/00281

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>EP,A,0 438 359 (RHONE-POULENC) 24 Juillet 1991 cité dans la demande</p> <p>-----</p>	1-19

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No.

PCT/FR 94/00281

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publication
US-A-4230687	28-10-80	AUCUN	
GB-A-2133983	08-08-84	FR-A- 2539626	27-07-84
		AU-B- 560897	16-04-87
		AU-A- 2378984	26-07-84
		BE-A- 898749	16-05-84
		CA-A- 1187795	28-05-85
		CH-A- 654207	14-02-86
		US-A- 4490407	25-12-84
EP-A-0204596	10-12-86	FR-A- 2581541	14-11-86
		AU-B- 579012	10-11-88
		AU-A- 5722486	13-11-86
		CA-A- 1266841	20-03-90
		JP-A- 61260029	18-11-86
GB-A-2004182	28-03-79	FR-A- 2403078	13-04-79
		BE-A- 870548	19-03-79
		CA-A- 1097209	10-03-81
		CH-A- 633445	15-12-82
		DE-A, C 2840461	29-03-79
		JP-C- 1394277	11-08-87
		JP-A- 54095720	28-07-79
		JP-B- 62000884	10-01-87
		LU-A- 80251	07-03-79
		NL-A- 7809522	21-03-79
		SE-B- 444645	28-04-86
		SE-A- 7808007	20-03-79
		US-A- 4178695	18-12-79
EP-A-0438359	24-07-91	FR-A- 2657257	26-07-91
		AU-A- 6948191	25-07-91
		CN-A- 1054189	04-09-91
		DE-D- 69101493	05-05-94
		JP-A- 4212359	03-08-92
		US-A- 5188838	23-02-93